

**Harnsäure in Körpersäften
im Vergleich zur Blutharnsäure**

M. Reza Alemzadeh

1962

Kernkern in Körperzellen im Vergleich zur Mitochondrien

Original-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der grossen Medizin
vorgelegt

von Herrn Dr. med. habil. Dr. phil.
Dr. phil. habil. Dr. phil. habil. Dr. phil. habil.

verfasst von
M. Hans Albert
aus Zürich

Zürich 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Harnsäure in Körpersäften im Vergleich zur Blutharnsäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

M. Reza Alemzadeh

aus Kazeroun, Iran

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. N. ZOLLNER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 3. 1962



I. ZUR EINFÜHRUNG

Die Gicht, die Arthritis urica, ist eine der ältesten der Menschheit bekannten Erkrankungen, von der die arabische, indische und ägyptische Medizin bereits wusste, dass sie durch Enthaltbarkeit in Essen und Trinken zu bekämpfen war.

Der römische Dichter Ovid, "kannte kein Heilmittel, das die knotige Podagra erträglich mache", und Paracelsus sprach "von dem schleimig zähen Wesen des Zipperleins, voll mit erdigen Salzen und brennend wie Feuer". Die genaue Ursache der Krankheit, von der Caelius Aurelianus bereits das grobe äusserliche Bild und die Erbllichkeit beschrieb, wurde erst von A.B. Garrod (7) richtig erkannt, der die von Scheele (1776) und Wollaston (1797) in gichtischen Ablagerungen entdeckte Harnsäure auch im Blute nachweisen konnte und so dem seit Sydenham (1624 - 1689) genauen klinischen Bild und dem theoretischen Hinweis auf die tatsächliche Ursache (die damals nur als möglich angenommen wurde) durch William Cullen (1710 - 1790) ein brauchbares, aetiologisches Fundament gab. (Vergl. auch Thannhausers Lehrbuch)

Die genaue Messung der Harnsäure in Blut und Harn stand bis in die neueste Zeit hinein im Mittelpunkt des klinisch-chemischen Interesses, zum Ersten, weil die angegebenen Normalwerte dauernd variierten, zum Zweiten, weil die dazu benutzten Methoden vielfältig und unzureichend waren, und drittens, weil die Gicht - trotz Einführung des Colchicins in die Therapie - immer noch schwierig zu bekämpfen ist und seit 1945 in den USA und Westdeutschland (5) wieder offensichtlich zunimmt, als Folge des steigenden Lebensstandards.

II. DIE MESSUNG DER HARNSÄURE IM BLUT

Die Menge der Harnsäure im Blut wurde bisher im wesentlichen durch zwei Methoden bestimmt:

1. durch Titrimetrierung (Brochner-Mortensen), die Werte zwischen 4,6 - 8,8 mg% ergibt und
 2. durch Colorimetrie, bei der die Werte nach Folin, Czonitzer (4), Kocher (10), Feigl (6) u. a. m.
- (Vergl. Medizin. Wochenschriften 1914, 953 und Kongr. Inn. Med. 1913, 203) zwischen 1 - 4,5 mg% liegen.

Auf dem Kongress für innere Medizin und Kinderheilkunde 1932 wurde jedoch ausdrücklich betont, dass die angegebenen Werte nur für purinfreie Kost gelten und dass mit zunehmendem Alter ein physiologisches Ansteigen des Spiegels zu verzeichnen sei (13).

Nach Einführung einer zuverlässigen spektro-fermentativen Methode, durch Praetorius und Poulsen (15) und ihrer Verbesserung durch Zöllner (18), hat Portzky (16) an 403 Seren von gesunden Blutspendern gezeigt, dass lediglich das Geschlecht

für den Gehalt der Harnsäure im Blut massgebend ist und keine direkte Abhängigkeit von Alter und Gewicht besteht, eine Feststellung, die vorher bereits für amerikanische und skandinavische Berichtungen getroffen war.

III. DIE MESSUNG DER HARNSÄURE IN DEN ANDEREN KÖRPERFLÜSSIGKEITEN

Der Versuch, Harnsäure auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut und Harn nachzuweisen, wurde anfangs der Zwanziger Jahre unseres Jahrhunderts durch Lesné (11), Beckmann (1), Christman (3) und Bernhard (2), mit einem ebenfalls nicht unbedingt zufriedenstellenden Erfolg unternommen.

Wir hatten uns daher entschlossen, mit der zuvor erwähnten und im Blutserum durchaus brauchbaren Methode, auch Untersuchungen in anderen organischen Säften des Menschen vorzunehmen. Bevor wir jedoch auf die Ergebnisse dieses Versuches eingehen, sei das Prinzip zur Messung nochmals kurz angegeben, obgleich dies durch andere Autoren bereits geschehen ist (9, 14, 12, 8, 15, 17).

IV. DAS PRINZIP DER HARNSÄUREMESSUNG

Das Ferment Uricase, ein spezifisches Enzym für den Abbau der Harnsäure, bringt ein Absorptionsmaximum derselben im nahen ultravioletten Bereich zum völligen Verschwinden. Dies geschieht völlig nach ca. 20 - 30 Minuten bei einer Wellenlänge von 293 mμ.

Die totale Abnahme der Extinktion ist der Harnsäurekonzentration proportional. Die enzymatische Spaltung von 1 Mikrogramm Harnsäure pro ml ergibt eine Extinktionsabnahme von $-\Delta E = 0,075$ in einer Quarzkuvette von 10 mm Schichtdicke.

Die Harnsäurekonzentration beträgt demnach $C = \frac{-\Delta E}{0,075}$
Mikrogramm/ml (ccm)

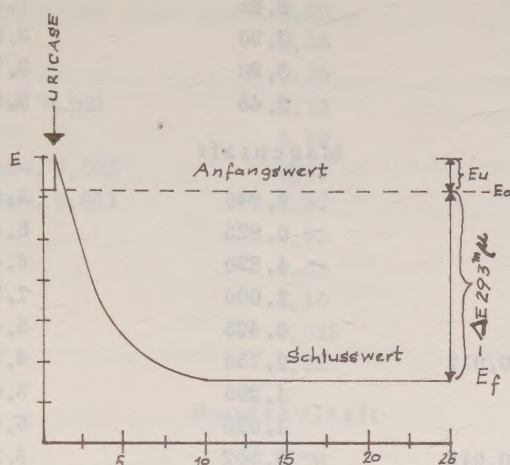
Die bekannte Extinktion 0,075 braucht nur zu der am Untersuchungsgut gemessenen Extinktionsdifferenz ΔEx ($\Delta Ex = E_0 - E_f + E_u$, vergl. Abb. S. 5) in Beziehung gebracht werden und ergibt im Dreiersatz die unbekannte Harnsäurekonzentration:

$$\begin{array}{rcl} -\Delta E \text{ (0,075)} & \text{entspricht} & 1 \text{ } \mu\text{/ml,} \\ \Delta Ex & & X \end{array}$$

ΔEx wird berechnet aus der Differenz der Extinktionen vor Zugabe einer bestimmten Fermentmenge (E_0) und der Extinktion nach Beendigung der Fermentreaktion (E_f), zu der noch die Extinktion der Uricase selbst (E_u), die maximal bei 0,035 liegen darf (17), da sonst der Korrekturfaktor zu ungenau wird, und

keine brauchbaren Werte mehr enthalten werden, addiert werden muss.

Die Ablesung erfolgt in einem Spektralphotometer vom Typ Beckmann oder Zeiss und erfolgt erst bei konstanten Werten, d.h. nach völligem Abbau der Harnsäure (20-30 Min.). Der Enzymeinfluss dabei sei nochmals veranschaulicht durch eine graphische Zeichnung:



NB! Die einzelnen Extinktionswerte werden in drei verschiedenen Vergleichskuvetten gemessen, wobei man in die erste Serum + Uricase (a), in die zweite Serum + Puffer (b) und in die letzte Uricase + Puffer (c) gibt. Der Verdünnungsfaktor wurde von Zöllner (18) so gewählt, dass das Resultat $E_0 - E_f + E_u$ nur mit 50 multipliziert werden braucht, um die gewünschte Harnsäuremenge in mg% zu erhalten.

V. ANWENDUNG DES PRINZIPS AUF 7 VERSCHIEDENE KÖRPERFLÜSSIGKEITEN

Nach dem soeben beschriebenen Verfahren haben wir versucht, Messungen in folgenden organischen Säften vorzunehmen:

Blut, Ascites, Magensaft, Speichel, Galle, Duodenalsaft und Ödemflüssigkeit.

Dies ist uns in allen Fällen gelungen.

Wir erzielten dabei - zum besseren Vergleich bestimmten wir auch den jeweiligen Blutserumspiegel - folgende Werte:

Ascites

Extinktion der Uricase	Harnsäure (mg%)	Harnsäure im Serum (mg%)
1. 0,018	8,35	8,30
2. 0,018	8,65	7,95
3. 0,015	3,00	3,00
4. 0,015	3,80	3,75
5. 0,017	3,45	3,50

Magensaft

1. 0,018	0,940	3,40
2. 0,018	0,925	6,40
3. 0,018	1,820	8,40
4. 0,018	1,000	7,90
5. 0,018	0,425	5,45
6. 0,018 bzw. 0,012	0,750	4,30
7. 0,012	1,200	3,60
8. 0,012	1,025	6,40
9. 0,012 bzw. 0,018	0,502	3,25
10. 0,015	1,100	3,75
11. 0,015	1,500	4,25
12. 0,010	0,700	2,15
13. 0,010	2,320	4,65
14. 0,010	0,870	4,00
15. 0,023	1,250	3,90
16. 0,017	1,800	3,85
17. 0,017	1,870	4,35
18. 0,018	1,250	----

Speichel

1. 0,02	1,600	3,60
2. 0,02	3,160	7,10
3. 0,02	1,400	5,25
4. 0,02	1,500	5,75
5. 0,02	2,750	7,00
6. 0,02	0,000	2,65
7. 0,02	1,450	5,30
8. 0,02	1,200	4,75
9. 0,02	1,500	3,80
10. 0,02	1,900	5,60
11. 0,02	1,700	4,25

Galle

Extinktion der Uricase		Harnsäure (mg%)	Harnsäure im Serum (mg%)
1.	0,02	4,00	6,50
2.	0,02	3,35	3,75
3.	0,01	2,56	2,15
4.	0,01	3,25	4,75
5.	0,01 bzw. 0,021	3,10	4,75
6.	0,021	1,10	1,70
7.	0,021 bzw. 0,023	0,87	1,70
8.	0,004 bzw. 0,011	0,57	2,15
9.	0,004	0,65	2,90
10.	0,004	0,45	2,90
11.	0,015	2,10	5,25
12.	0,015	0,015	5,25
13.	0,015	2,25	5,85

Duodenalsaft

1.	0,02	1,76	5,25
2.	0,02	2,25	6,50
3.	0,018	1,30	3,40
4.	0,012	1,20	3,60
5.	0,010	2,15	2,15
6.	0,010	2,32	4,75
7.	0,023	1,25	1,80
8.	0,015	1,25	3,75
9.	0,015	1,80	5,00
10.	0,015	1,15	2,90
11.	0,015	1,90	4,75
12.	0,015	0,87	5,25

Oedem

(Gewinnung nach Curschmann)

1.	0,015 bzw. 0,017	4,35	4,75
2.	0,012	6,15	6,00
3.	0,004	10,20	10,20
4.	0,004	3,20	3,10

VI. ERGEBNISSE

Es wurden an 63 Patienten Flüssigkeiten- und Serumproben vorgenommen, in denen überall Harnsäure nachgewiesen werden konnte.

Die Methode erwies sich als durchaus zuverlässig und genau. Die Blutserumwerte der Harnsäure lagen, im Vergleich zu Magensaft, Duodenalsaft und Speichel, erheblich höher.

Die Blutserumwerte der Harnsäure erwiesen sich dagegen bei Ascites, Galle und Ödem als annähernd gleich.

Die Minimal- und Maximalwerte ergaben bei:

Ascites	:	3,000 bzw.	8,350 ,
Magensaft	:	0,425 "	2,320 ,
Speichel	:	1,400 "	3,160 ,
Galle	:	0,015 "	4,000 ,
Duodenalsaft	:	0,870 "	2,320 ,
Ödem	:	3,200 "	10,200 .

VII. DISKUSSION

Die geringe Anzahl der Fälle, z. T. physiologischer Art, z. T. pathologischer Natur, erlaubt noch keine endgültige Aussage, so dass die von uns getroffenen vorläufigen Feststellungen durch grössere Statistiken (unter Berücksichtigung von Alter, Grösse, Geschlecht, Krankheit usw.) durchaus widerlegt werden können.

Die Feststellung der Harnsäurewerte im Liquor cerebrospinalis war nicht möglich, aus Mangel an geeignetem Patientenmaterial und muss aber daher einer grösseren neurologischen Klinik vorbehalten bleiben.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde mittels der spektro - enzymatischen Methode von Praetorius und Poulsen, die durch Zöllner verbessert wurde, Untersuchungen an 7 Körperflüssigkeiten vorgenommen und auf ihren Harnsäuregehalt untersucht. Die Methode erwies sich in allen 63 Fällen als brauchbar. Die Werte der Harnsäure lagen bei Ascites, Galle, und Ödemflüssigkeit annähernd auf gleicher Höhe wie die Blutserumwerte.

Im Vergleich zu Magensaft, Duodenalsaft und Speichel erwiesen sich die Blutserumwerte als erheblich höher.

Eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis konnte mangels geeigneter Fälle nicht vorgenommen werden und wurde daher der Neurologie anempfohlen.

IX. LITERATUR

- (1) = BECKMANN, K.
Untersuchung über den Eiweissgehalt und intermediären Zucker-, Wasser-, Harnsäure- und Kochsalzstoffwechsel bei verschiedenen Ödemformen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 135, 39 (1921)
- (2) = BERNHARD, H.R.L.
The uric acid content of spinal fluid-proc.
N.Y. Path. Soc. 23, 18 (1923)
- (3) = CHRISTMAN, A.A. und H.C. ECKSTEIN
The distribution of uric acid in the blood and lymph of the dog, following the intravenous injection of uric acid.
J. of Biol. Chem. 75, 1, 201 (1927)
- (4) = CZONITZER, G.
Die Rolle der Blutharnsäurebestimmung in Diagnose und Prognose der Nephritiden.
Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 289 (1922 - 1923)
- (5) = DRUBER, C.H. und REINWEIN, H.
Zur Klinik der Gicht "der vergessenen Krankheit".
Med. Klinik, 54, 631, 1959
- (6) = FEIGL, Joh.
Kreatinin, Kreatin und Harnsäure unter physiologischen Bedingungen und in Beziehung zum Lebensalter, sowie über die Beteiligung dieser Stoffe am Aufbau des Reststickstoffes im nüchternen Blut.
Arch. f. Exper. Path. 83, 271 (1918)
- (7) = GARROD, A.B.
Nature and treatment of gout and rheumatic gout.
2. Auflage, London 1853
- (8) = GJØRUP, S., POULSEN, H. and PRAETORIUS, E.
The uric acid concentration in serum.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 201 (1955)
- (9) = KALCKAR, H.M.
Differential spectrophotometry of purine compounds by measures of specific enzymes.
J. Biol. Chem. 167, 429 (1947)
- (10) = KOCHER, R.A.
Über den Harnsäuregehalt des Blutes als Krankheitssymptom.
Dtsch. Arch. klin. Med. 115, 380 (1922)

- (11) = LESNÉ, E., HASARD et LANGL
Teneur en acide urique du sérum et du liquide cephalorachidien des enfants.
C. r. Soc. Biol. 89, 30, 891 (1923)
- (12) = LOUS, P. and SYLVEST, O.
A comparison of 3 methods utilizing different principles for the determination of uric acid.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 6, 40 (1954)
- (13) = LUCKE, M.
Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 44, 517 (1932)
- (14) = PRAETORIUS, E.
An enzymatic method for the determination of uric acid by ultraviolet spectrophotometry.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1, 222 (1949)
- (15) = PRAETORIUS, E. and POULSEN, H.
Enzymatic determination of uric acid with detailed directions.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, 273 (1923)
- (16) = PORTZKY, G.
Untersuchung über die Abhängigkeit der Harnsäure im Serum von Alter, Gewicht und Geschlecht, mittels einer vereinfachten Methode zur Harnsäurebestimmung nach Praetorius und Poulsen.
Inaugural Dissertation, München, 1961
- (17) = WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION
LEC PHARMACENTICAL PRODUCTS, Kopenhagen
- (18) = ZÖLLNER, N.
Unveröffentlicht, persönliche Mitteilung.

Abschliessend möchte ich Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER,
der mir diese Arbeit ermöglichte, für die vielseitigen
Anregungen und die verständnisvolle Unterstützung, meinen
aufrichtigen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 22. Januar 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ali Alemzadeh zu Kazerun, IRAN, geboren. Von 1943 - 1949 besuchte ich die Volksschule Nemazi in Schiraz. An der Oberschule Nemazi absolvierte ich die drei ersten Oberschulklassen. Danach wechselte ich auf die Oberschule Schahpour über und blieb dort zwei weitere Jahre. In der letzten Oberschulklasse besuchte ich die Oberschule Soltani, wo ich Ende 1955 die Reifeprüfung des zweiten Abiturs ablegte.

Im April 1956 kam ich nach München, wo ich sofort mit meinem medizinischen Studium an der Universität zu München begann. Im Juli 1958 legte ich hier meine ärztliche Vorprüfung ab. Die weiteren klinischen Semester studierte ich ebenfalls in München.

Mein Staatsexamen bestand ich Anfang März 1962.

